

Nejnovější data z IMW, ASCO a EHA

Doc. MUDr. Jaroslav Bačovský, CSc.

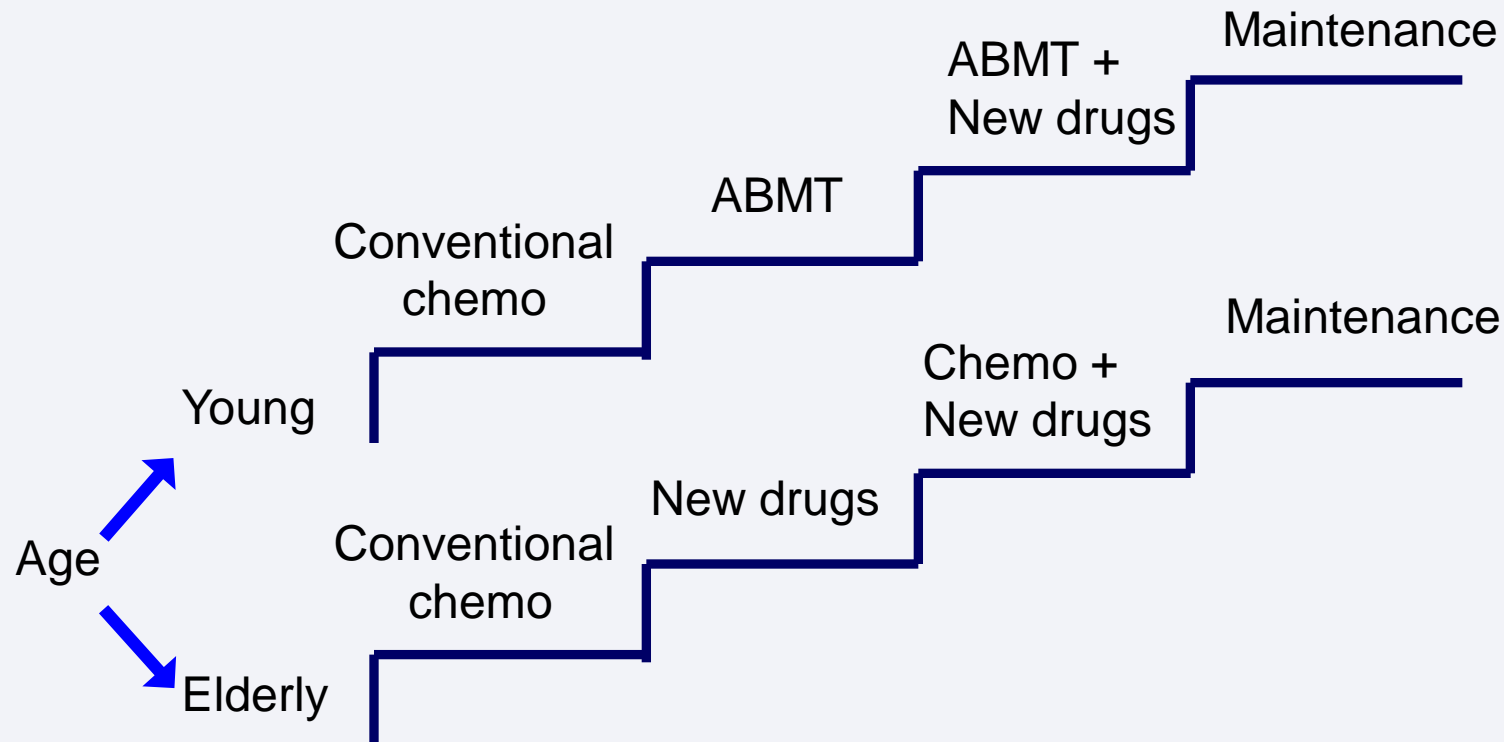
IMW 2011 Multiple Myeloma

Mario Boccardo

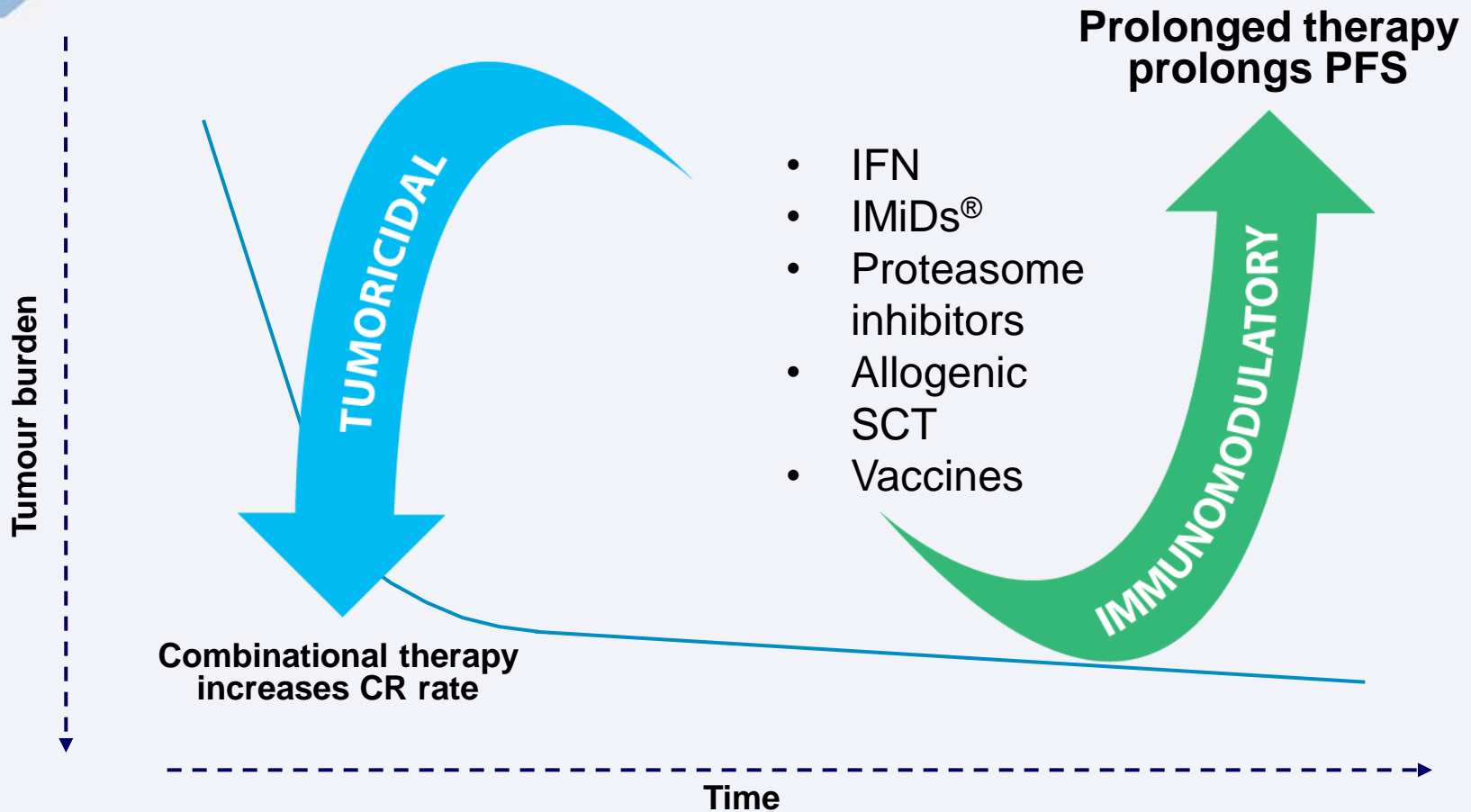
University of Turin and San Giovanni Hospital, Turin, Italy

- Dynamika léčby mnohočetného myelomu se s novými léky a poznatky mění.
- Je kladen zvýšený důraz na prodloužení přežití, zvládnutí příznaků onemocnění a vedlejších účinků léčby.
- Použití kontinuální léčby využívající různé mechanismy umožňuje dosažení dlouhodobé remise.
- S prodlužující se délkou podávané udržovací terapie je častěji dosaženo remise VGPR.
- Při udržovací terapii s Lenalidomidem se výrazně prodlužuje PFS.
- Prospěch přináší na míru nastavená terapie dle celkového stavu a věku pacienta.
- Redukované dávkování pro seniory „Frail patients“

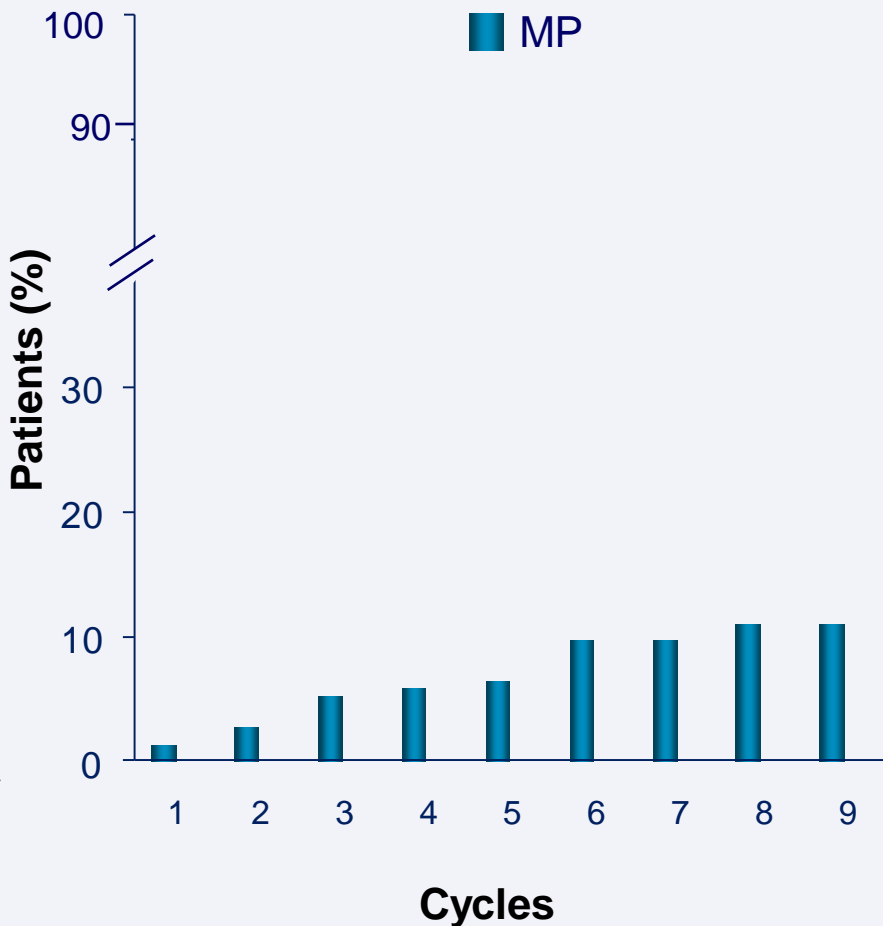
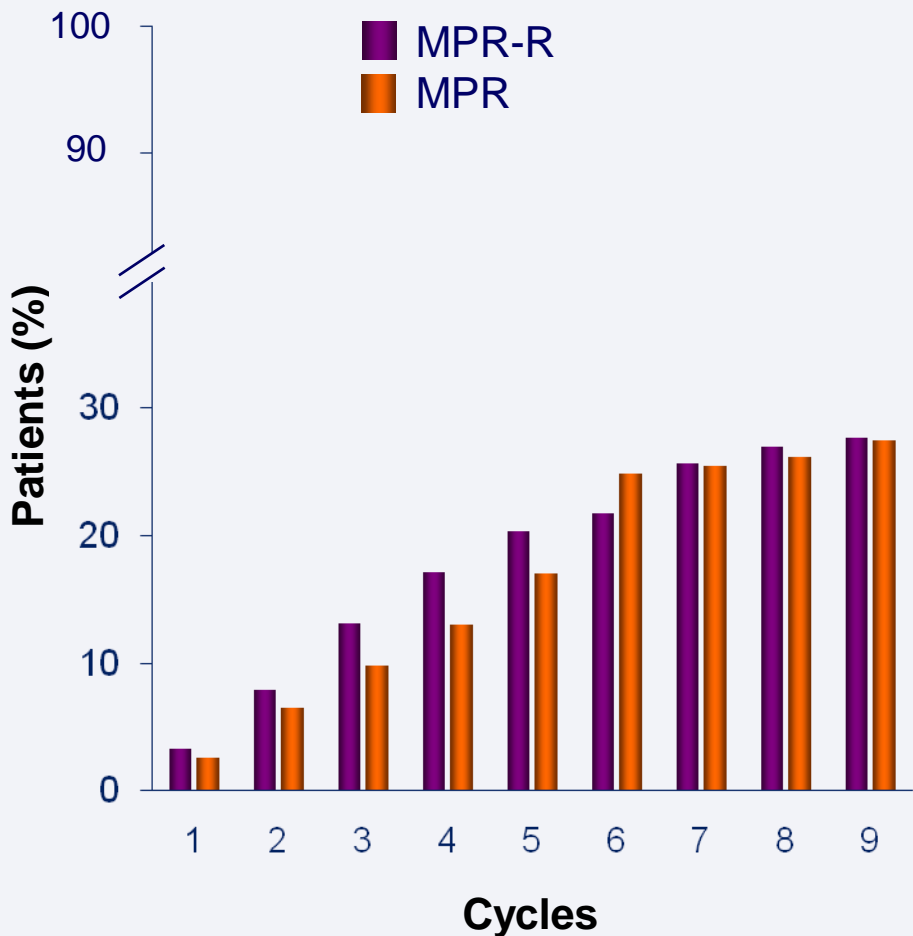
Dynamika léčby mnohočetného myelomu se s novými léky a poznatky mění



Léčebná strategie



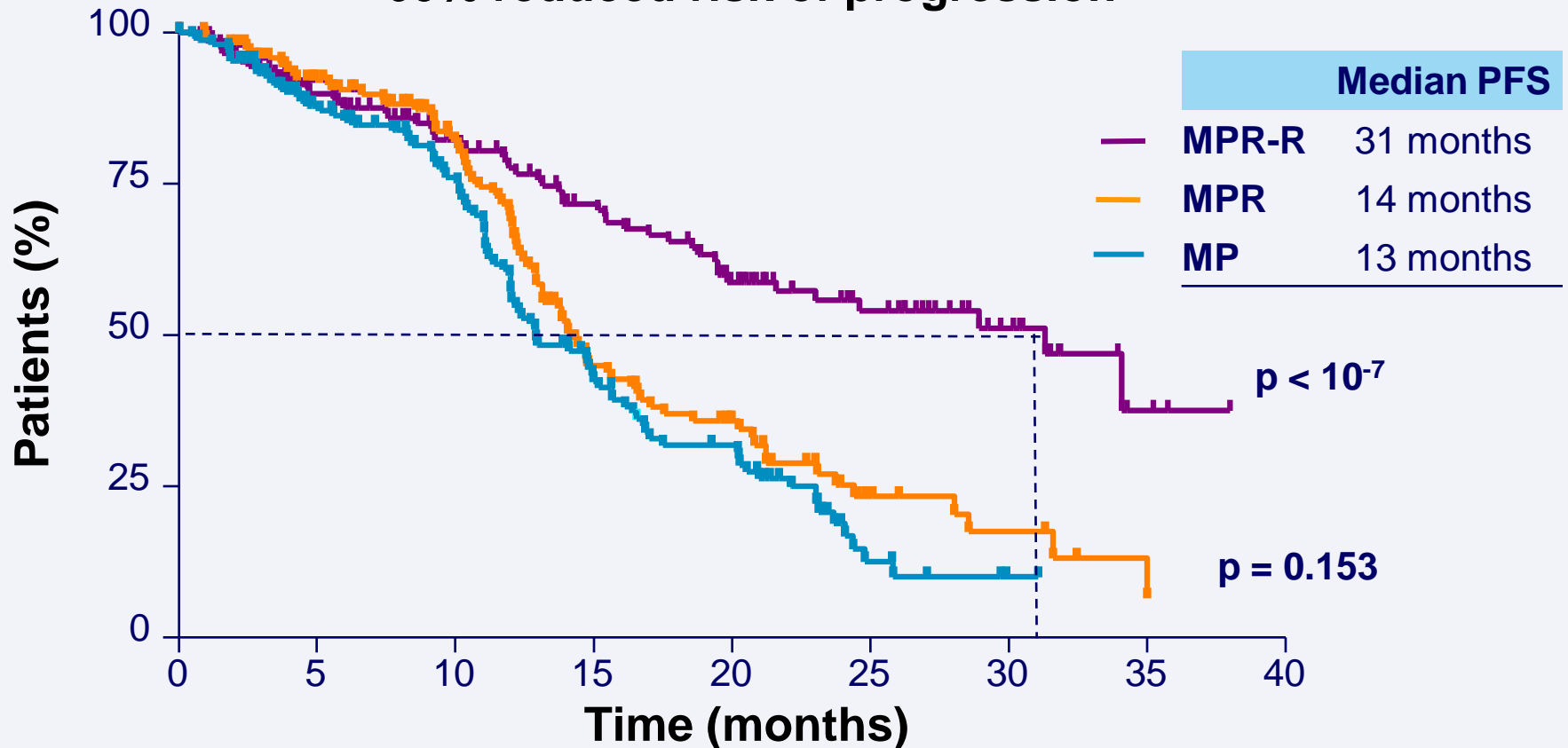
S prodlužující se délkou podávané udržovací terapie je častěji dosaženo remise VGPR



Při udržovací terapii s Lenalidomidem se výrazně prodlužuje PFS

All patients (ITT)

60% reduced risk of progression



Median follow-up 25 months

*Analysis based on data up to May 2010.

IMW 2011 Multiple Myeloma
Dr. Sergio Giralt
(Memorial Sloan-Kettering New York)

- **Dr. Giralt uvedl důkazy podporující kontinuální léčbu mnohočetného myelomu.**
- **Kombinovaná terapie zvyšuje počet kompletních remisí a protrahovaná terapie prodlužuje PFS.**
- Dr. Giralt nejprve vznesl otázku proč by měli být dále léčeni nemocní s MM po indukční terapii.
- Dr. Giralt zmínil několik racionálních důvodů:
 - Další terapie prodlužuje dobu trvání a hloubku remise po iniciální terapii (ASCT), zmenšuje nádorovou nálož u nemocných a brání tedy poškození orgánů vlastním onemocněním.
 - Další terapie pomáhá eliminovat zbytkovou dřímající MM populaci.

IMW 2011 Multiple Myeloma
Dr. Sergio Giralt
(Memorial Sloan-Kettering New York)

- **Jsou nějaká potenciální rizika dlouhodobé terapie?**
- Dlouhodobá terapie může vést k mutacím myelomové populace, která se stává více rezistentní.
- Přes zmíněné je dle Dr. Giralta udržovací terapie užitečná, protože i v éře nových léků: jako je Revlimid a Velcade, je navozena kompletní remise po indukční terapii jen u méně než poloviny pacientů.

IMW 2011 Multiple Myeloma

Meletios A. Dimopoulos

University of Athens School of Medicine, Athens, Greece

- **Dr. Dimopoulos se zmínil o optimalizaci současných terapeutických možností u relabujícího / refrakterního myelomu.**
- Závěry vycházející ze studie MM-009 a MM-010: phase 3 trials of Lenalidomide + Dex in relapsed/refractory MM
- **Častější léčebné odpovědi bylo dosaženo u kombinace Lenalidomid + Dex vs Dex**
(60.6% vs 21.9%; $p < 0.001$)
- V kombinaci s Len+Dex byl rovněž delší interval TTP
(median 13.4 vs 4.6 měsíce; $p < 0.001$)
- V kombinaci s Len+Dex bylo dosaženo delší přežití OS
(median 38 vs 31.6 měsíce, $p = 0.048$)

- **Plná dávka Lenalidomidu následovaná nižší udržovací dávkou vedla k prodloužení PFS v RRMM.**
- **U starších nemocných je vhodné použít nižší dávky dexametazonu.**
- **Prodloužení TTP a OS - pokud byl Lenalidomid Dexametazon použit v léčbě 1.relapsu, než jako záchraná léčba u pokročilého onemocnění**

Plná dávka Lenalidomidu následovaná nižší udržovací dávkou prodloužila PFS u RRMM

Dose reduction	Median PFS (range), months	Complete Response (%)
Before 12 months (n = 39)	28 (18–37)	31
At or after 12 months (n = 25)	NR (36–NR)	52
No dose reduction (n = 52)	37 (22–NR)	40

To achieve maximum PFS benefit patients with RRMM should be treated for at least 12 months with full-dose Lenalidomide + Dex

Thereafter patients may benefit from continued therapy, with Lenalidomide dose adjustments for adverse events if needed, without compromising efficacy

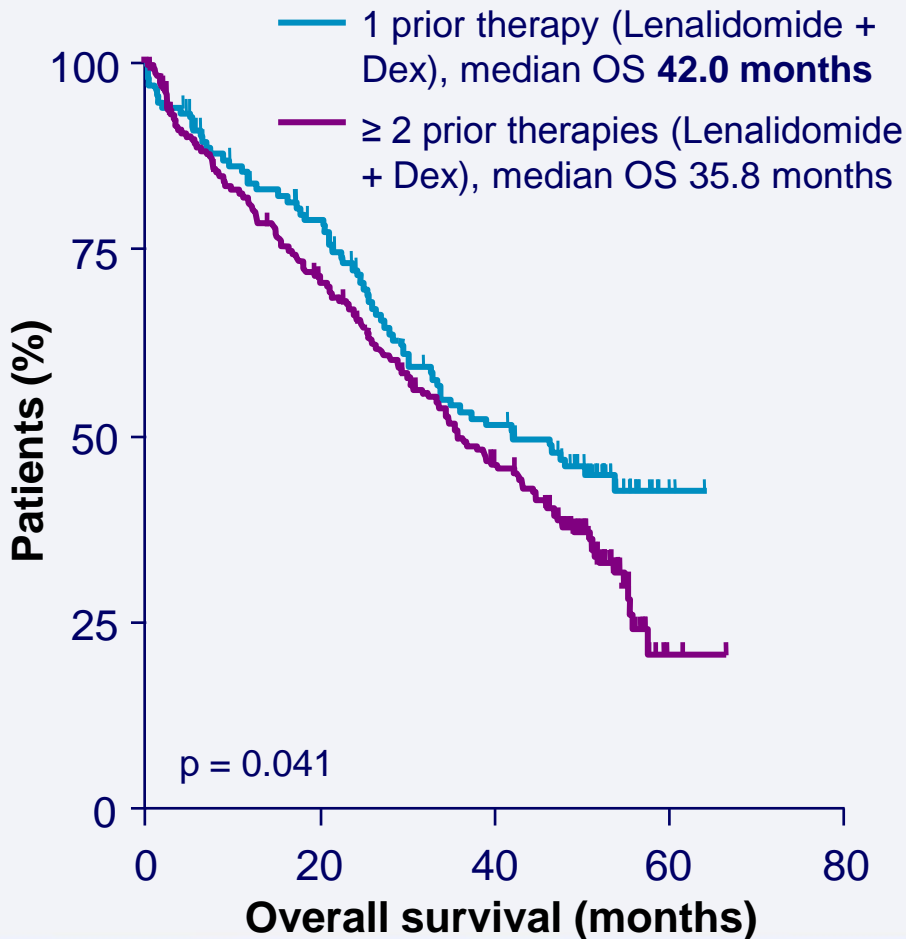
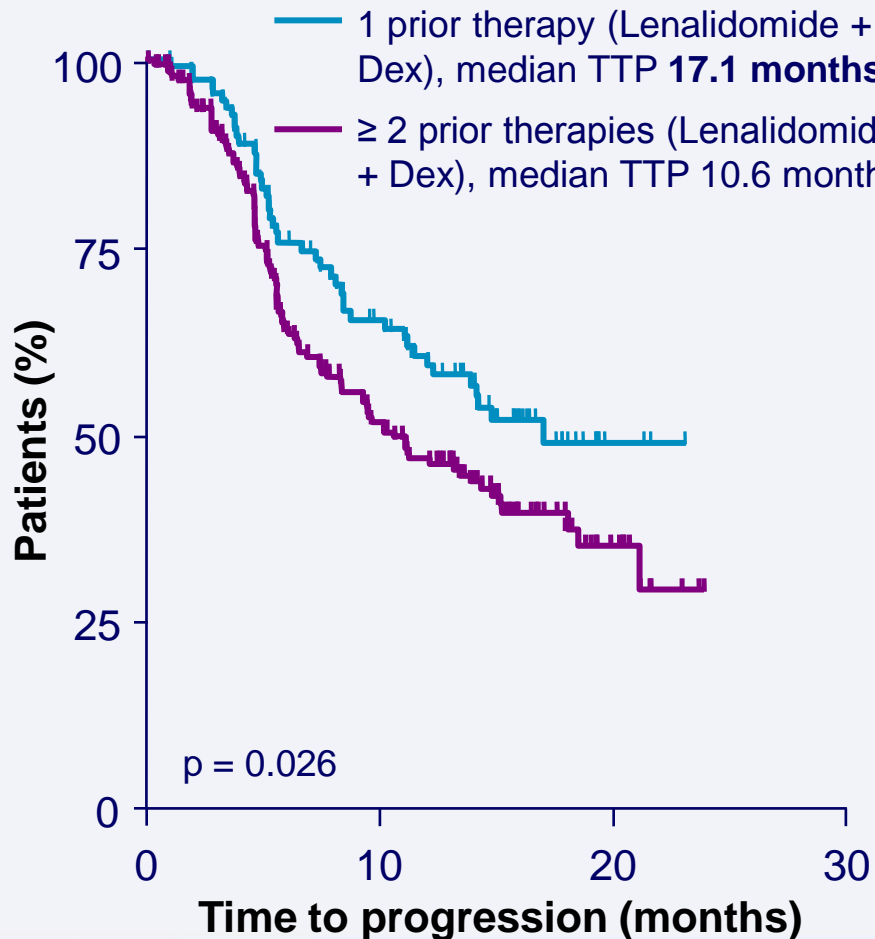
Optimální počáteční dávka Dexametazonu v jednotlivých věkových skupinách

Low-dose dexamethasone in combination with Lenalidomide can be considered, particularly in elderly patients

Age (years)	Dexamethasone dose
≤ 65	40 mg/day, days 1–4 and 15–18 of each 28-day cycle for first 4 cycles
65–75	40 mg/day weekly
≥ 75	20 mg/day weekly

Prodloužení TTP a OS - pokud byl Lenalidomid a Dexametazon použit v léčbě 1. relapsu, než jako záchraná léčba u pokročilého onemocnění

MM-009 and MM-010: pooled analysis



IMW 2011 Multiple Myeloma

Dr. Vincent Rajkumar (Mayo Clinic Minnesota)

- **Dr. Rajkumar se zabýval stratifikací léčby dle míry rizika u skupiny se standardním, středním a vysokým rizikem.**
 - Pac. se **standardním rizikem** doporučuje: Lenalidomid a nízko dávkovaný dexametazon - celkem 18 měsíců. Následnou udržovací terapii s Lenalidomidem diskutuje s pacienty.
 - Pac. se **středním rizikem** doporučuje: léčit kombinovanými režimy s Velcadem. Nejlépe: Velcade, cyklofosfamid a dexamethason (VCD) po dobu jednoho roku. V udržovací terapii dop. Velcade po dobu dvou let.
 - Pro pac. s **vysokým rizikem** doporučuje: režim VRD. (Revlimid, Velcade, a Dexamethason) až do dosažení kompletní remise. V udržovací terapii dop. Velcade po dobu dvou let.

**Paul Richardson, MD, Jerome Lipper Myeloma Center
Dana Farber Cancer Institute, Boston**

- V současnosti je studováno několik kombinovaných režimů na bázi lenalidomidu - phase 1/ maximum tolerated dose (MTD) u relabujícího / refrakterního myelomu.

Elotuzumab se jeví jako prospěšný v kombinacích s Revlimidem a dexamethasonem.

- **Pomalidomid** prokázal účinnost u nemocných refrakterních na léčbu Bortezomibem nebo Lenalidomidem.

Lenalidomide-Based Novel Combination Therapies: Additional Phase 1/MTD Studies – Relapsed/Refractory Multiple Myeloma

Combination ^a	ORR, %	CR/nCR, %	≥ VGPR, %	MTD
CRd (n = 48) ¹	67	6	34	<ul style="list-style-type: none"> • Not reached • Maximum carfilzomib dose: 27 mg/m² • Lenalidomide: 10-25 mg days 1-21 • Dexamethasone: 40 mg weekly
VLD (n/N = 30/31) ²	53	NR	20	<ul style="list-style-type: none"> • Not reached • Maximum vorinostat dose: 400 mg • Lenalidomide: 10-25 mg days 1-21 • Dexamethasone: 40 mg weekly
R + RAD001 (n/N = 20/20) ³	25	5	NR	<ul style="list-style-type: none"> • MTD reached: • RAD001 5 mg/day, days 1-21 • Lenalidomide 5 mg/day, days 1-21
Perfosine + Rd (n/N = 30/32) ⁴	50	13	23	<ul style="list-style-type: none"> • MTD reached: • Perifosine: 100 mg daily • Lenalidomide: 25 mg, days 1-21 • Dexamethasone: 40 mg weekly (cycles 1-4); 20 mg weekly (cycles 5+)

^a Data are current as of the 2010 American Society of Hematology meeting; studies are ongoing.

CR, complete response; CRd, carfilzomib, lenalidomide, low-dose dexamethasone; MTD, maximum tolerated dose; nCR, near complete response; NR, not reported; ORR, overall response rate; R, lenalidomide; Rd, lenalidomide, low-dose dexamethasone; VGPR, very good partial response; VLD, vorinostat, lenalidomide, dexamethasone.

1. Wang M, et al. *Haematologica*. 2010;95(s2):157. [abstract 388].
2. Richardson PG, et al. *Blood*. 2010;116(21):813. [abstract 1951].
3. Mahindra AK, et al. *Blood*. 2010;116(21):1258. [abstract 3051].
4. Jakubowiak AJ, et al. *Blood*. 2010;116(21):1264. [abstract 3064].

- Jaké je riziko vzniku sekundárních nádorů ?
- Zvýšený výskyt sekundárních nádorů u nemocných dlouhodobě léčených Revlimidem byl zmíněn již na konferenci ASH 2010
- **Dr. Attal - hlavní investigator studie IFM 2005-02**
- Ve studii IFM 2005-02 je 614 pacientů s MM mladších 65 let, kteří podstoupili ASCT a následně konsolidační terapii s Revlimidem a potom dle randomizace pokračovali v udržovací terapii Revlimidem nebo placebem. V lednu byla udržovací terapie Revlimidem zastavena pro nárůst sekundárních nádorů.
- Udržovací terapie Revlimidem snížila riziko progresse onemocnění na 50 %. OS (celkové přežití) bylo ale stejné u obou skupin
- Z rizikových faktorů pro objevení se sekundární malignity byly shledány: předchozí chemoterapie (DCEP) dexametazon, cyklofosfamid, etoposid, cisplatina, dále věk a pohlaví.

Dr. McCarthy přednesl aktualizované informace o studii CALGB.

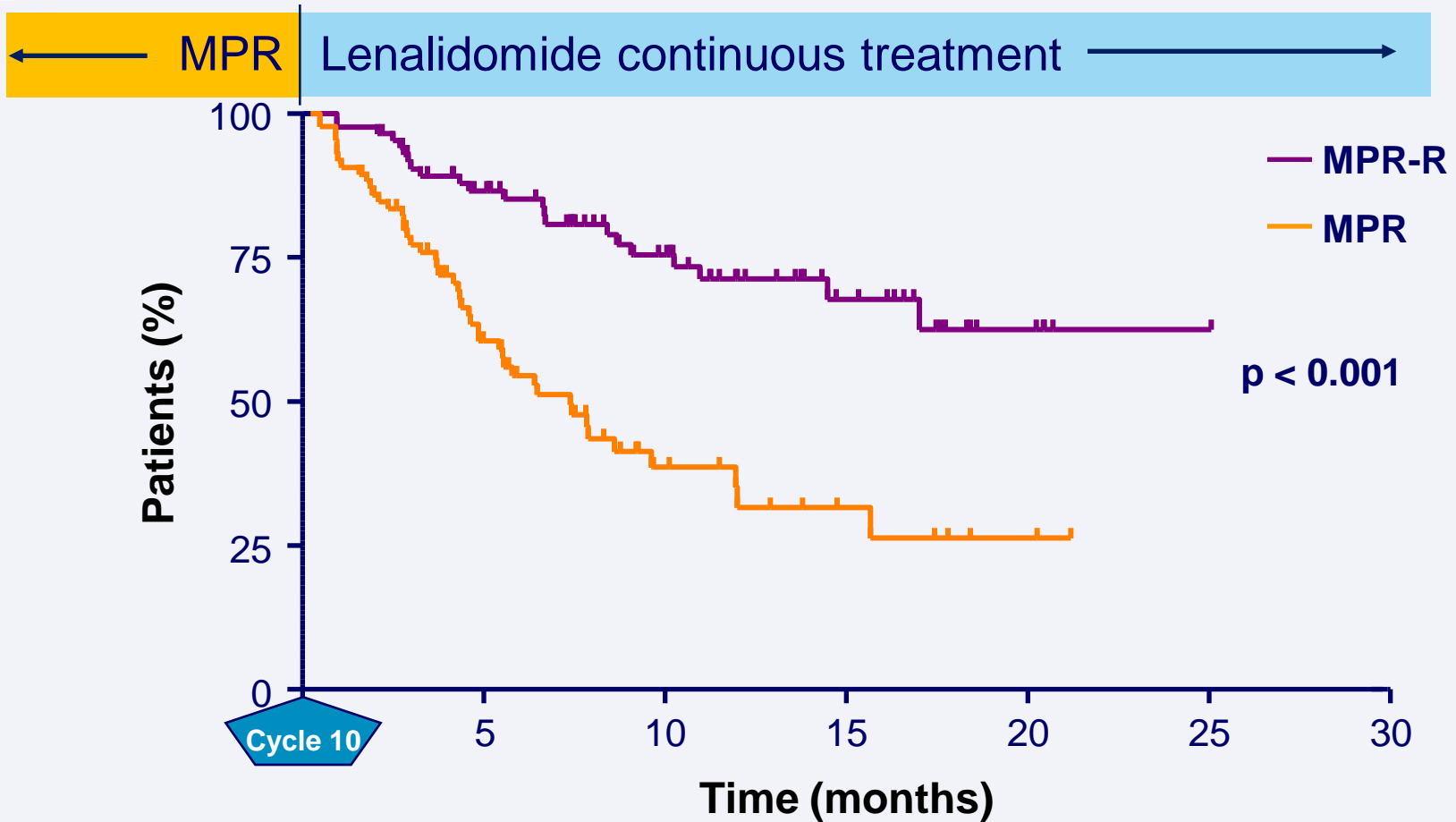
- Ve studii je 568 pacientů s myelomem mladších 70 let, kteří dostávali po absolvování ASCT v udržovací terapii Revlimid nebo placebo.
- CALGB studie ukázala, že udržovací terapie s Revlimidem má signifikantně delší TTP a lepší přežití než skupina dostávající placebo.
- Dr. McCarthy' popsal vyšší výskyt sekundárních nádorů v Revlimidové skupině udržovací terapie 8.65%, v placebové skupině jen 2.03% .

IMW 2011 Multiple Myeloma

Dr. Palumbo (University of Turin, Italy)

- **Dr. Palumbo prezentoval výsledky třetí studie MM-015 v níž byla podávána udržovací terapie s Revlimidem.**
- Ve studii je 459 pacientů starších 65 let, léčených dle režimů: MP, následně placebem. , MPR – následně placebem, MPR-R- následně Revlimidem.
- Stejně jako v dvou předchozích studiích bylo prokázáno, že udržovací terapie Revlimidem snižuje riziko progresu o 69%. Zatím nebyl zjištěn žádný rozdíl v celkovém přežití.
- Co se týče sekundárních nádorů v rameni s delším podáváním Revlimidu byly sekundární nádory častější.

MM-015: udržovací terapie Revlimidem snižuje riziko progresie o 69 %



Riziko zvýšeného výskytu sekundárních nádorů v dlouhodobé udržovací léčbě?

- **Na všech hematologických mítincích byly vzneseny dotazy na přednášející jaký je jejich názor zda Revlimid zvyšuje skutečně výskyt sekundárních nádorů**
 - Dr. McCarthy si nebyl zcela jistý.
 - Dr. Morgan a Dr. Attal vidí zvýšené riziko u transplantovaných pacientů a u pac.léčených alkyl. cytostatiky
 - Dr. Palumbo se vyjádřil, že benefit udržovací terapie je větší než riziko .

Pokroky v léčbě relabujícího / refrakterního myelomu.

- Bendamustin - látka podobná antimetabolitům a alkylačním působkům. Bendamustin byl schopen v eskalovaných dávkách překonat rezistenci na Bortezomib.
- Pomalidomid - IMiD s imunomodulačními, antiangiogenními a proapoptotickými aktivitami.
- Pomalidomid je v kombinaci s dexametazonem účinný u myelomu rezistentního na léčbu Bortezomibem nebo Lenalidomidem
- Carfilzomib- nový proteasomový inhibitor je účinný u masivně předléčených nemocných, není prakticky neurotoxický.
- Elotuzumab (HuLuc63) – monoklonální protilátka IgG1 namířená proti humánnímu CS1 a povrchovému glykoprotein1. Slibné výsledky v kombinaci Elotuzumabu a Lenalidomidu s dexametazonem.